

4. Exemples de métabolites secondaires et leurs applications

4.1. En pharmacologie :

Depuis des milliers d'années l'homme a toujours eu recours aux plantes médicinales pour se soigner et lutter contre les maladies, cependant, l'utilisation des plantes médicinales était pratiquée d'une manière empirique, sans savoir à quoi étaient dues leurs actions bénéfiques. Aujourd'hui, avec les avancées scientifiques, il devient facile d'isoler, d'identifier et de quantifier les molécules responsables de l'action pharmacologique de ces plantes. Actuellement, environ plus de 30% des médicaments contiennent des principes actifs d'origine végétale. Les métabolites secondaires utilisés en industrie pharmaceutique sont dotés de propriétés anticancéreuse, analgésique, anti-inflammatoire, antiparasitaire, antibiotique et d'immunosuppression. On cite comme exemples :

- L'aspirine (acide acétylsalicylique): l'un des médicaments les plus consommés au monde. Elle provient du saule blanc (*Salix alba*) et est dotée de propriétés antalgiques et anti-inflammatoires.
- La morphine est un alcaloïde utilisé comme analgésique. Cette molécule est présente dans l'opium extrait de *Papaver somniferum*.
- La quinine (alcaloïde) extraite de *Qinquina sp.* A une activité contre les plasmodiums (Agent de la malaria).
- Le paclitaxel est un alcaloïde à effet anticancéreux. Il provient de l'If (*Taxus sp.*).
- La digitaline est utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque.

4.2. En agroalimentaire :

Les métabolites secondaires forment les arômes (vanilline), les épices, les conservateurs et les colorants alimentaires (β -carotène).

4.3. En agronomie :

Grâce à leurs activités larvicides, insecticides, antifongiques et antibactériennes, quelques terpènes sont utilisés comme pesticides, comme le limonène (oranges), l'eugénol (girofle) et la carvone (menthe).

4.4. En parfumerie :

Les huiles essentielles sont la base de l'industrie des parfums comme le jasmin, la lavande et les roses.

4.5. Autres industries :

- Grâce à leur capacité de précipiter les protéines, les tannins sont utilisés en tannage.
- La résine est utilisée en industrie de plastique et des peintures.

5. Activités biologiques des métabolites secondaires

5.1. Activité antioxydante

Un radical libre est une espèce chimique, molécule ou simple atome, très réactives, contenant un ou plusieurs électrons célibataires (non appariés), ce qui entraîne une instabilité.

Le stress oxydatif correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (ROS) et le système de défense antioxydant de l'organisme, en faveur des premiers. Lorsque les ROS sont générées en grandes quantités, elles deviennent pathologiques car elles interagissent avec les molécules biologiques (protéines, lipides, ADN). Le stress oxydatif se produit en cas d'un apport alimentaire insuffisant en antioxydants ou d'une surproduction des ROS due à l'exposition à quelques facteurs comme le stress, les rayonnements UV, le tabagisme, ...

Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable de retarder ou empêcher l'oxydation en donnant un électron et ainsi neutralisent les ROS.

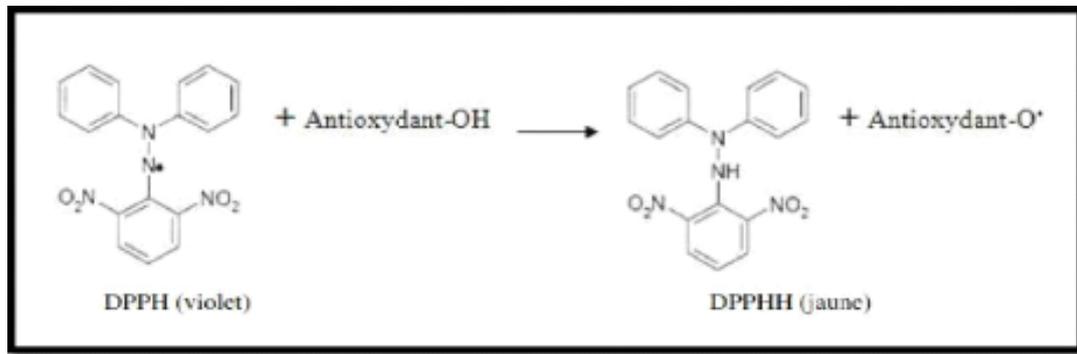
* Evaluation de l'activité antioxydante :

Plusieurs métabolites secondaires sont doués d'activité antioxydante. Quelques essais sont menés pour évaluer les activités antioxydantes des extraits riches en métabolites secondaires. Il existe différents mécanismes d'action qui peuvent être mis en jeu :

- Piégeage direct des ROS.
- Prévention de la formation des ROS : par chélation des métaux, protection des antioxydants lipophiles, inhibition des enzymes oxydantes comme la superoxyde dismutase ($2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \longrightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$) et activation des enzymes antioxydantes comme la catalase ($2 \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$).

Parmi les tests les plus utilisés, on cite :

- **Le test au DPPH :** Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote. En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH de couleur violette se réduit en 2,2 Diphényl 1 picryl hydrazine de couleur jaune. La réduction du radical libre DPPH peut être suivie par spectrométrie UV- Visible, en mesurant la diminution de l'absorbance à 517 nm.



- **Le test de blanchissement du β -carotène** : Ce test est basé sur des réactions de transfert de protons. L'acide linoléique (un acide gras insaturé) est oxydé par des espèces réactives de l'oxygène produites par l'eau oxygénée. Les produits formés causent l'oxydation du β -carotène ce qui induit sa décoloration. Les antioxydants présents dans les extraits testés préviennent cette décoloration suivie par spectrophotométrie.

*** Exemples de métabolites secondaires antioxydants :**

Les fruits et les légumes sont très riches en métabolites secondaires antioxydants, essentiellement, les bleuets, fraises, haricots et betteraves. Quelques plantes médicinales sont aussi réputées pour être de bons antioxydants comme le romarin et le thym.

- Parmi **les terpènes**, on cite essentiellement : **le tocophérol** (vitamine E) est un antioxydant très puissant, utilisé aussi comme additif alimentaire, **le β -carotène** et **le lycopène** qui sont des piègeurs de radicaux libres.

- **Les polyphénols** : La rutine, le kaempférol, la quercétine, l'acide cinnamique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide gallique réduisent l'absorbance des UV et piègent les radicaux libres.

- **Les alcaloïdes** : comme la boldine et la vindoline.

5.2. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation signifie la réaction du système immunitaire à une agression comme une infection, un traumatisme, une allergie, ... Elle est caractérisée par une rougeur, chaleur, douleur et un œdème.

Plusieurs modèles d'étude in vitro ou ex-vivo sont utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits riches en métabolites secondaires comme l'étude de l'inhibition de quelques enzymes impliquées dans l'inflammation à savoir la cyclooxygénase 2 (voie de synthèse des prostaglandines qui sont des médiateurs de l'inflammation), ou l'atténuation de l'expression des molécules d'adhésion comme la E-sélectine au niveau des cellules épithéliales.

*** Exemples de métabolites secondaires anti-inflammatoires :**

- **Terpènes** : on cite le β -carotène et le myrcène.

- **Polyphénols** : les flavonoïdes sont des anti-inflammatoires très puissants comme la quercétine qui inhibe la production de certains médiateurs inflammatoires en inhibant certaines enzymes. La curcumine est un pigment polyphénol avec des propriétés anti-inflammatoires connues et a été commercialisée sous forme de médicament ; Elle inhibe la production de prostaglandines et des interleukines et inhibe l'expression de la cyclooxygénase.

5.3. Activité antimicrobienne

Les agents antimicrobiens agissent généralement selon des mécanismes qui diffèrent selon le microorganisme cible :

- Effet antibactérien : Endommagement de la paroi, altération des membranes, coagulation du contenu cellulaire, inhibition de la synthèse protéique.
- Effet antifongique : Inhibition de la synthèse des stérols membranaires et la synthèse de l'ADN.
- Effet antiviral : effet anti-récepteur (fusion membranaire), inhibition de la synthèse d'ADN ou d'ARN, inhibition de la libération des virions.

* Tests antimicrobiens :

- **Diffusion sur l'Agar** : consiste à placer des disques en papier imbibé par l'extrait ou l'huile essentiel à tester, sur l'agarose contenue dans une boîte de Pétri. La zone d'inhibition est mesurée, elle est proportionnelle à l'activité antibactérienne ou antifongique des extraits. La souche est dite sensible si la zone d'inhibition est supérieure ou égale à 15mm, limitée si la zone est inférieure à 15mm et résistante si la zone est nulle.

- **Méthode de dilution** : Permet d'identifier la concentration minimale inhibitrice (CMI) qui correspond à la plus faible concentration en extrait capable d'inhiber la croissance bactérienne. Les extraits ou les huiles à tester sont directement mélangés en concentration connue au milieu de culture, qu'il soit solide ou liquide. Le milieu est ensuite inoculé à un taux déterminé de microorganismes et après incubation on note la présence ou l'absence de culture et on détermine la CMI.

* Exemples de métabolites secondaires antimicrobiens :

Vu le problème de la résistance aux antibiotiques, il y a recours à la recherche et l'utilisation d'agents antimicrobiens naturels. Parmi les métabolites secondaires à activité antimicrobienne, on cite :

- Les terpènes :

Plusieurs terpènes sont dotés d'activité antimicrobienne, parmi ces composés on trouve le **terpinène-4-ol** agit sur de nombreuses espèces bactériennes, comprenant des bactéries Gram+ et Gram-. Il est

très efficace contre les infections au SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la Méthicilline) et perméabilise les membranes plasmiques.

Les huiles essentielles sont aussi des antimicrobiens très connues. Par exemple l'HE de *Thymus capitatus*, de thym, d'eucalyptus réduisent l'activité de quelques virus à plus de 96%.

- Les polyphénols :

Le **thymol** provoque des altérations de la paroi bactérienne et des agrégations du cytoplasme. Les principales cibles des **quinones** sont les polypeptides et les enzymes membranaires. Les quinones isolés de *Nigella sativa* sont responsables des propriétés anti-dermatophytiques de cette plante vis-à-vis de *Trichophyton sp.*, *Epidermophyton sp.* et *Microsporum sp.* Quelques **flavonoïdes** sont actifs contre les adénovirus et les entérovirus. Les **tannins** sont dotés d'activité contre les champignons filamenteux, les levures, quelques bactéries et virus grâce à leur capacité de se complexer aux protéines. Les **coumarines** sont dotées de propriétés antivirales.

- **Les alcaloïdes** : Comme la **warfarine** et **berbéline** ont des activités antimicrobiennes dues à leur capacité d'intercaler avec l'ADN et ainsi bloquer l'ADN-polymérase.

5.4. Activité anti-enzymatique

Les métabolites secondaires possèdent des activités contre certaines enzymes. Cette inhibition a des intérêts qui diffèrent selon l'enzyme inhibée. L'inhibition des β -lactamases, des enzymes qui confèrent une résistance à quelques antibiotiques, a un intérêt pharmacologique, en effet l'ajout d'un inhibiteur de β -lactamase à un antibiotique de la classe des β -lactamines a pour conséquence pour ce dernier de résister à son inactivation par les enzymes bactériennes. L'inhibition de l'amylase qui intervient dans la dégradation des oligosaccharides permet de contrôler le niveau de glucose dans le sang chez les diabétiques.

* Exemples de métabolites secondaires anti-enzymatiques :

Les terpènes : L'eucalyptol, le myrcène et l'eugénol inhibent l' α -amylase.

Les polyphénols : Les tannins condensés inhibent in vitro un certain nombre d'enzymes digestives comprenant la trypsine, l' α -amylase et la lipase.

Le kaempferol et la quercétine sont des inhibiteurs de β -lactamases.